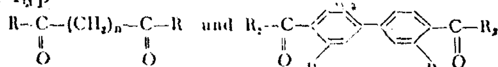
VISIT…

LANZAROTE Caliente.COM

Zusammenfassung

Verschiedene aliphatische und aromatische Diketone vom Typ



und deren Bisguanylhydrazone wurden synthetisiert. Die Wirkungen der Bisguanylhydrazone der aliphatischen und aromatischen Diketone wurden mit folgenden Methoden untersucht: Isolierte Vorhöfe von Meerschweinchen und Ratten; Herz-Lungen-Präparat des Meerschweinchens; Natrium- und Kaliumbestimmungen und Messung des Calcium-Umsatzes isolierter Vorhöfe von Meerschweinchen; Messung des Kalium-Gehaltes von „Kälteerythrocyten" von Meerschweinchen.

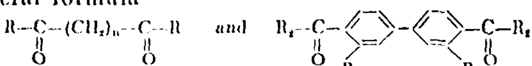
Die Bisguanylhydrazone der aliphatischen Diketone wirken an isolierten Meerschweinchenvorhöfen positiv inotrop in Konzentrationen von 5×10^{-5} m. Die Wirksamkeit ist abhängig von der Zahl der C-Atome zwischen den Guanylhydrazon-Gruppen. Das Wirkungsoptimum liegt bei einem Abstand von 9 bis 10 C-Atomen.

Die Bisguanylhydrazone der Diphenyldiketone wirken am isolierten Meerschweinchenvorhof ebenfalls positiv inotrop. Die Wirksamkeit ist abhängig von der Art des Substituenten R_1. Im Falle $R_1 = H$ liegt die Schwellenkonzentration bei 5×10^{-5} m. Stellt R_1 eine Methylgruppe dar, so liegt die Schwellenkonzentration bei 8×10^{-7} m. Diese Substanz, 3,3'-Dimethyl-4,4'-diacetyldiphenylbisguanylhydrazon, wirkt in allen durchgeführten Versuchen herzglykosidartig.

Somit scheint unsere Hypothese bestätigt, daß Substanzen herzglykosidartig wirken können, auch wenn sie keine Steroidstruktur besitzen. Dazu müssen nur folgende Bedingungen erfüllt sein: Die Substanzen müssen zwei elektronendichte Stellen im Molekül aufweisen, und diese müssen in einem bestimmten Abstand (ca. 11 Å) von einander entfernt sein. Wir konnten zeigen, daß das Steroid-Gerüst als Träger dieses Abstandes durch aliphatische Ketten und besonders durch das starre Diphenylringsystem ersetzt werden kann.

Summary

Several aliphatic and aromatic diketones with the general formula



and their bisguanyl hydrazones were synthetised. The activities of bisguanyl hydrazones obtained from aliphatic and aromatic diketones were investigated by the following methods: on isolated atria of guinea pigs and rats; heart-lung preparations of guinea pigs; by sodium and potassium determinations and assessment of calcium metabolism in isolated guinea pig atria; assessment of potassium content in "cold erythrocytes" of guinea pig.

In isolated guinea pig atria, bisguanyl hydrazones of aliphatic diketones have a positive inotropic effect in concentrations of 5×10^{-5} M. This activity depends on the number of C atoms between the guanyl hydrazone groups. Optimal efficacy was obtained with a bridge of 9 to 10 C atoms.

Likewise in isolated guinea pig atria, bisguanyl hydrazones of diphenyl diketones have a positive inotropic effect. This activity depends on the character of the substituent R_1. In the case of $R_1 = H$, the threshold concentration is around 5×10^{-5} M. When R_1 is a methyl group, the threshold concentration lies around 8×10^{-7} M. This substance — 3,5'-dimethyl-4,4-diacetyldiphenylbisguanyl hydrazone — had in all experiments effects resembling those of cardiac glycosides.

Thus, the authors' hypothesis seems confirmed that substances can exert cardiac glycoside effects even if they do not have steroid structure. However, the following conditions must obtain: such substances must have two electronically dense sites in their molecules which should be a definite distance apart (approx. 11 Å). It was possible to show that the steroid skeleton as a vehicle for this distance can be replaced by aliphatic chains and, in particular, by the rigid diphenyl ring system.

Literatur

[1] Blaise, E. u. Koehler, A., C. R. Acad. Sci. 148, 489 (1909)
[2] Cason, I., Chem. rev. 40, 15 (1947)
[3] Claisen, L., Ann. Chem. 277, 168 (1893)
[4] Claisen, L. u. Erhardt, E. F., Ber. dtsch. Chem. Ges. 22, 1010 (1889)
[5a] Ehmer, A., Jahr, K., Kuschinsky, G., Lüllmann, H., Reuter, H. u. Wollert, U., Arch. exp. Path. u. Pharmakol. 247, 342 (1964)
[5b] Ehmer, A., Jahr, K., Kuschinsky, G., Lüllmann, H., Mutschler, E. u. Wollert, U., Arch. exp. Path. u. Pharmakol. 247, 343 (1964)
[5c] Ehmer, A., Jahr, K., Kuschinsky, G., Lüllmann, H., Reuter, H. u. Wollert, U., Arch. exp. Path. u. Pharmakol. 248, 521 (1964)
[6] Ferris, C. V. and Turner, E. E., J. chem. Soc. (Lond.) 117, 1149 (1920)
[7] Greeff, K., Dransfeld, H., Meng, K. u. Schwartzmann, D., Arch. exp. Path. u. Pharmakol. 247, 341 (1964)
[8] Hoditz, H. u. Lüllmann, H., Pflügers Archiv 280, 22 (1964)
[9] Kahn, I. B., Proc. Soc. exp. 110, 412 (1962)
[10] Kharasch, M. S. u. Reinmuth, O., Grignard reactions of non metallic substances. Prentice-Hall, Inc., New York 1954, S. 713
[11] Klaus, W., Klin. Wschr. 40, 1123 (1962)
[12] Klaus, W., Zeitschr. Naturwiss.-med. Grundlagenforsch. 2, 43 (1964)
[13] Klaus, W. u. Kuschinsky, G., Arch. exp. Path. u. Pharmakol. 244, 237 (1962)
[14] Klaus, W. u. Lüllmann, H., Klin. Wschr. 42, 253 (1964)
[15] Knorr, L., B. 33, 1219 (1900)
[16a] Kroneberg, G., Meyer, K. H., Schraufstätter E., Schütz, S. u. Stoepel, K., Naturwiss. 51, 192 (1964)
[16b] Kroneberg, G., Stoepel, K., Schütz, S., Meyer, K. H. u. Schraufstätter, E., Arch. exp. Path. u. Pharmakol. 247, 339 (1964)
[17] Lüllmann, H. u. Holland, W., J. Pharmacol. exp. Ther. 137, 186 (1962)
[18] Tatibouet, F. u. Fréon, T., C. R. Acad. Sci. 240; 1231 (1955)
[19] Thiele, S. u. Dralle, E., Ann. Chem. 202, 275 (1898)

Für die Verff.: Prof. Dr. G. Kuschinsky, Direktor des Pharmakologischen Instituts der Universität, 65 Mainz, Langenbeckstr. 1

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Kiel; Direktor: Professor Dr. med. B. Behrens

Einige pharmakologische Eigenschaften von 12 natürlichen und 11 partialsynthetisch abgewandelten Indol-Alkaloiden aus tropischen Apocynaceen des Subtribus *Tabernaemontaninae*

Von G. Zetler (1964) Arzneimittel-Forsch, 14(2)

Der größte Teil der von uns untersuchten Alkaloide ist erst in jüngster Zeit isoliert oder dargestellt worden (Literatur bei Tab. 1). Diese Substanzen können als Derivate des Indols aufgefaßt werden, sie sind also in dieser Hinsicht mit zahlreichen pharmakologisch interessanten Verbindungen verwandt. Nur von vier Alkaloiden sind bisher pharmakologische Eigenschaften bekannt, die hier kurz geschildert werden sollen:

Die meisten Daten liegen für Ibogain vor, das schon vor über 10 Jahren Interesse hervorrief, weil die Wurzel der Apocynacee *Tabernanthe Iboga* Baillon von den Eingeborenen des Kongo-Gebietes zur Verhinderung von Ermüdung und Hunger sowie zur Einleitung fetischistischer Zeremonien eingenommen wurde. Die diesbezügliche ältere Literatur findet sich bei Schneider u. Sigg (1957), die das seit 1901 kristallisiert vorliegende Alkaloid mit modernen Methoden auf eine zentrale Wirksamkeit hin untersucht haben. Demnach löst Ibogain bei wachen Katzen zentrale Erregung mit Tremor, Piloerection, Salivation, Mydriasis sowie Wut oder Angst aus. EEG-Studien wiesen auf eine Atropin-empfindliche Stimulierung der aufsteigenden Reticulärformation hin, Strychnin-ähnliche Wirkungen konnten ausgeschlossen werden. Bei Mäusen erhöhte das Alkaloid die Elektroschock-Schwelle und verlängerte die Latenz der Konvulsionen. Ibogain verstärkte bei Mäusen die Morphin-Analgesie (Schneider u. McArthur 1956) und verlängerte die Dauer des Hexobarbital-Schlafes (Salmoiraghi u. Page 1957). Auf

das Säugetier-Herz wirkte Ibogain negativ chronotrop und inotrop (Atropin-fest), die dadurch bewirkte Verminderung der Herzleistung wurde als Ursache der Blutdrucksenkung angesehen, die nach Ibogain bei narkotisierten Hunden eintrat; bei wachen Hunden löste Ibogain dagegen eine lang dauernde Steigerung des Blutdruckes aus, die auf den dominierenden Einfluß der zentralen Stimulierung zurückgeführt wurde (Schneider u. Rinehart 1957). In eigenen Versuchen an Mäusen verminderten 30 mg/kg sc. die Wirkung eines zu 50% effektiven Elektroschocks (10 mA, 0,2 sec), 100 mg/kg erhöhten die bei schrittweiser iv. Infusion konvulsiv wirkende Strychnin-Dosis. 30 mg/kg Ibogain sc. verkürzte die Schlafdauer nach 50 mg/kg Hexobarbital iv. erheblich (Zetler u. Unna 1959). Diese beiden Befunde widersprachen den oben erwähnten Ergebnissen anderer Autoren; der Widerspruch ist sehr wahrscheinlich im wesentlichen auf die viel höhere Ibogain-Dosierung in unseren Versuchen zurückzuführen. Weitere eigene Ibogain-Resultate werden weiter unten in der Einleitung geschildert.

Tabernanthin senkte nach Delourme-Houdé (1946) den Blutdruck, verminderte Frequenz und Amplitude der Atembewegungen, hemmte den Carotis-Occlusionsreflex und verstärkte die Wirkungen von Adrenalin und Acetylcholin auf den Blutdruck (die Frage einer Wirkung auf das Zentralnervensystem wurde nicht untersucht); der Autor kam zu dem Schluß: „Elle agit donc dans le même sens que l'ibogaine".

Voacangin, das gleichzeitig von Janot u. Goutarel (1955) sowie La Barre u. Gillo (1955) aus *Voacanga africana* isoliert wurde, besitzt nach den zweiten Autoren bemerkenswerte cardiotonische Wirksamkeit. Zetler u. Unna (1959) fanden Voacangin von mäßiger Toxizität (Maus-ED_{50} = 54 mg/kg iv.). Es senkte die Körpertemperatur der Maus erheblich, besaß eine gewisse anticonvulsive Wirksamkeit gegen Elektroschock, Pentetrazol und Strychnin, und verlängerte in der Dosis 100 mg/kg die durch Hexobarbital bewirkte Schlafdauer der Maus. Blanpin, Quevauviller u. Pontus (1961) untersuchten das Alkaloid ausführlicher und fanden keine cardiotonische sondern eine negative Wirkung auf Vorhöfe und Ventrikel des Herzens (genauere Angaben fehlen). Nach diesen Autoren wirkte Voacangin weder ganglioplegisch, noch sympathico- und parasympathicolytisch oder histaminolytisch, aber leicht peripher vasodilatatorisch und deshalb etwas blutdrucksenkend. In niedriger Dosierung hemmte Voacangin die Spontanmotilität der Maus — bestätigt von Vogel u. Uebel (1961) — und verstärkte den Thiopental-Schlaf; es wirkte gegen den Pentetrazol-Schock, aber nicht gegen den Elektroschock, es war 4mal stärker lokalanaesthetisch wirksam als Procain und von geringer zentralanalgetischer Wirksamkeit; die Autoren hoben hervor, daß Voacangin zwar in vitro hemmend, in vivo aber erheblich erregend auf den Darm wirkte. Vogel u. Uebel (1961) fanden bei Ratten eine östrogene Wirksamkeit.

Vobasin ist bisher nur von Weisbach, Raffauf, Riboiro, Macko u. Douglas (1963) pharmakologisch untersucht worden. Es wirkte auf das Zentralnervensystem der Maus als schwaches Sedativum, erzeugte aber in der Dosis 35 mg/kg ip. bei der wachen Katze Lautgebung (vocalization), Mydriasis und kurz dauernde tonisch-klonische Konvulsionen. Bei Katzen in Äther-Chloralose-Narkose trat nach 0,5—5,0 mg/kg iv. eine vorübergehende Abnahme des Blutdruckes auf, nach 10 mg/kg trat Atemstillstand ein; die Ansprechbarkeit des autonomen Nervensystems wurde nicht verändert. Vobasin wirkte schwach analgetisch und antipyretisch.

Die Alkaloide wurden von uns nicht mit allgemein üblichen Routine-Methoden untersucht, denn wir interessierten uns speziell für die Frage, ob die Substanzen solche zentralen Wirkungen hervorrufen, wie wir sie in früheren Arbeiten als für Ibogain charakteristisch gefunden hatten: Ibogain erzeugt zwar selbst keine Katalepsie, es verstärkt aber die Bulbocapnin-Katalepsie der Maus und wäre deshalb wohl der Gruppe der Analeptica zuzuordnen (Zetler 1960; Zetler, Mahler u. Daniel 1960); dagegen beeinflussen zentrale Stimulantien vom Typ des Amphetamins die Bulbocapnin-Katalepsie antagonistisch. Ferner erzeugt Ibogain zwar nicht allein, aber in Kombination mit Rigidyl® (Diäthylaminoäthyl-benzhydryläther-hydrochlorid) bei der Maus Jactatio capitis (Zetler, Müller u. Warm 1959), eine qualitative Störung des normalen Verhaltens der Versuchstiere, die an ähnliche motorische Stereotypien des Menschen und verschiedener Tiere erinnert und interessante pharmakologische Charakteristica besitzt. Diese Wirkung ist typisch für Ibogain, Substanzen mit gleicher Wirkung waren bisher nicht bekannt. Rigidyl ruft allein schon psychomotorische Anfälle hervor, deren Häufigkeit bei der Kombination mit den Alkaloiden Rückschlüsse auf zentral hemmende oder stimulierende Aktivität der Alkaloide erlaubt. Ibogain erzeugt Tremor; die Untersuchung verwandter Alkaloide konnte also zu der interessanten Frage beitragen, ob die Jactatio capitis nur eine Art Tremor oder ein Phänomen für sich ist. Schließlich wurde noch der Einfluß der Alkaloide auf das motorische Verhalten und pharmakologisch ausgelöste Katalepsien der Maus sowie auf Blutdruck und Herzfrequenz der Katze untersucht.

E. B. Sigg (Ardsley, New York) und W. Theobald (Basel) haben mehrere Alkaloide mit konventionellen Screening-Methoden untersucht und uns die Erwähnung einiger ihrer unveröffentlichten Resultate gestattet, wofür ihnen bestens gedankt sei.

Material und Methodik

Substanzen

Die untersuchten Alkaloide sind in Tab. 1 zusammengestellt; sie wurden in dankenswerter Weise durch die Herren Dr. D. A. Prins, Dr. U. Renner und Dr. W. G. Stoll von der Firma J. R. Geigy in Basel zur Verfügung gestellt. Die Substanzen Nr. 1—5, 8—12, 20 und 23 sind in der Natur vorkommende Alkaloide, die übrigen sind Abwandlungsprodukte. Die Literatur zum Vorkommen und der Struktur dieser Stoffe ist in Tab. 1 angegeben.

Versuchstiere

Die meisten Versuche wurden mit männlichen Mäusen im Gewicht von 25—30 g aus der Zucht unseres Instituts durchgeführt. Da dieser Stamm für gewisse Pharmaka, z. B. Kataleptica, besonders empfindlich ist (Zetler 1963), wurde die Bestimmung der Tremor-erzeugenden ED_{50} für einige Alkaloide auch mit männlichen Mäusen des Stammes NMRI (Zentralinstitut für Versuchstierzucht Hannover-Linden) wiederholt.

Lokomotorische Aktivität der Maus (Spalte I in Tab. 3)

Wir benutzten die hier entwickelte Methode von Westerman (1950; Beschreibung auch bei Malorny 1955), mit der sich nach Ohnesorge u. Kahn (1961) stimulierende Wirkungen besser als sedative erfassen lassen. Die Tiere wurden 20 h vor dem Versuch in die Apparatur eingesetzt (Versuchstemperatur 25° C) und erhielten 30 mg/kg der Substanzen sc. immer vormittags gegen 10°°. Verwendet wurde die Anzahl der Kontakte, die sich in den ersten 90 min nach der Injektion ergaben. Nach der Injektion von physiologischer NaCl-Lösung liefen die Mäuse eine Strecke, die 40—50 Kontakten entsprach; ein Kontakt = 7,5 cm. Symbole für Tab. 3: + = 50—100 Kontakte mehr als Kontrollen, ++ = 150—250 und +++ = über 250 Kontakte mehr als Kontrollen; + bedeutet bereits $P < 0,05$ für die Zunahme der mittleren Zahl der Kontakte, — bedeutet sichere Verminderung der Laufaktivität. Um die beobachteten Wirkungen beurteilen zu können, injizierten wir 0,5 mg/kg Amphetamin, wodurch die mittlere Anzahl der Kontakte von $58 \pm 7,5$ auf $223 \pm 8,4$ anstieg (n = je 10; $P < 0,001$).

Kataleptische Wirkung bei Mäusen (Spalte II in Tab. 3)

Die Akinesie oder Katalepsie wurde durch Ansetzen der Mäuse an einen senkrechten Stab gemessen (Zetler u. Moog 1958; Zetler, Mahler u. Daniel 1960; Zetler 1963). Die Alkaloide wurden 50 min vor dem Beginn der Beobachtung der Tiere ip. injiziert. 20 min vor der Beobachtung wurde 0,01 ml/10 g 0,9%ige NaCl-Lösung sc. verabreicht, die in den späteren Versuchen zur Frage der Bulbocapnin-Potenzierung durch Bulbocapnin-Lösung ersetzt werden sollte. Ein Tier wurde als „kataleptisch" bezeichnet, wenn es in den 60 min der Beobachtung mindestens 4 von 13 möglichen „positiven" Resultaten lieferte. Bei der Kontroll-Gruppe war von 20 Tieren kein Tier kataleptisch. Im Vergleich dazu war „Katalepsie" bei 4 von 10 Tieren mit $P < 0,02$ statistisch signifikant (siehe unten). Symbole für Tab. 3: ⌀ = 60 mg/kg wirkungslos, (+) = 60 mg/kg wirksam, + = 30 mg/kg wirksam, ++ = 15 mg/kg und +++ = 7,5 mg/kg wirksam. — Nur bei 2 Alkaloiden traten nach 60 mg/kg störende Nebenwirkungen auf: Nach Iboxygain machten Tremor, schwere psychomotorische Anfälle und muskuläre Hypotonie ein Ansetzen an die Stange unmöglich, nach Dregamin starben 90% der Tiere 10 min nach der Injektion unter tonisch-klonischen Krämpfen. In diesen beiden Fällen schien das Symbol ⌀ gerechtfertigt.

Potenzierung der Bulbocapnin-Katalepsie (Spalte III in Tab. 3)

Alkaloide ohne kataleptische Eigenwirkung wurden ip. 30 min vor der sc. Dosis von 30 mg/kg Bulbocapnin verabreicht; 20 min nach Bulbocapnin begann die Beobachtung der Tiere. Die Bulbocapnin-Dosis bewirkte im Kontroll-Versuch bei 0 von 10 Tieren starke Katalepsie, d. h. mindestens 10 von 13 möglichen positiven Resultaten; 6 von 10 Tieren waren mit 3 oder weniger positiven Resultaten frei von Katalepsie. Die Bulbocapnin-Wirkung galt als potenziert, wenn die Zahl stark kataleptischer Tiere zu- und/oder diejenige der nicht kataleptischen Tiere abnahm. Symbole für Tab. 3 und folgende wirksame (potenzierende) Dosen der Alkaloide: + 30 mg/kg, ++ = 15 mg/kg und +++ = 7,5 mg/kg.

Tremor-erzeugende Wirkung bei Mäusen (Spalte IV in Tab. 3)

Schon während der Prüfung der Toxizität sowie der Versuche zur lokomotorischen Aktivität und kataleptischen Eigenwirkung konnte erkannt werden, welche Alkaloide im Dosisbereich von 30—60 mg/kg und darunter Tremor erzeugen. Bei den eigentlichen Tremor-Versuchen wurden die Alkaloide sc. injiziert und die Tiere danach einzeln in Gläsern beobachtet. Der Tremor trat innerhalb von 10 bis 15 min ein. Zur Feststellung der ED_{50} wurde der Zustand der Tiere 20 min nach der Injektion verwertet (Ergebnisse in Tab. 4). Die Tiere wurden bis zum Verschwinden des Tremors beobachtet. Symbole für Tab. 3: (+) = ED_{50} > 40 mg/kg, + = ED_{50} 20—40 mg/kg, ++ = 8—16 mg/kg und +++ = 1—4 mg/kg.

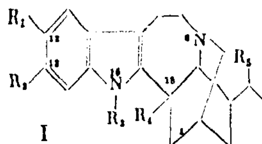
Jactatio capitis und psychomotorische Anfälle (Spalten V und VI in Tab. 3)

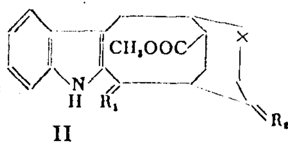
Eine genaue Beschreibung des Syndroms und seiner pharmakologischen Charakteristica findet sich bei Zetler, Müller u. Warm (1959). 10 Mäuse erhielten in jedem Versuch gleichzeitig 20 mg/kg der Alkaloide sc. und 40 mg/kg Rigidyl (Diäthylaminoäthyl-benzhydryläther-hydrochlorid) ip. und wurden dann in einem 21×60 cm großen Kasten gesetzt; die Beobachtung der Tiere dauerte 30 min. Mäuse mit psychomotorischen Anfällen wurden in einem anderen Kasten abgesondert. Wenn Rigidyl mit NaCl-Lösung kombiniert wurde, erschien zwar bei keinem Tier Jactatio capitis, aber 60% der Mäuse (n = 20) zeigten psychomotorische Anfälle. Wenn die Häufigkeit der psychomotorischen Anfälle unter dem Einfluß der Alkaloide auf 10% abnahm (n = 10; $P < 0,05$), wurde in Tab. 3 das Symbol „—" eingetragen. Nach Iboxygain nahmen die Anfälle auf 100% zu (n = 20; $P < 0,02$; Symbol „+"). Symbole für die Häufigkeit der Jactatio capitis: + = 10—30% positiv, ++ = 40—60% positiv und +++ = 70—100% positiv.

Antagonismus gegen die durch Reserpin hervorgerufene Katalepsie (Spalte VII in Tab. 3)

Reserpin wurde in 10%iger Ascorbinsäure-Lösung gelöst und in einer Dosis von 3 mg/kg 180 min vor Beginn der Beobachtung der Tiere ip. injiziert. Die Alkaloide wurden 10 min vor der Beobachtung ebenfalls ip. verabreicht. Bei der Kombination von Reserpin mit NaCl-Lösung waren 100% der Tiere stark kataleptisch (n = 20). Bei der Kombination mit den Alkaloiden umfaßten die Gruppen je

Tab. 1: Untersuchte Substanzen.





a) Isochinuclidin-Alkaloide und Derivate (Formel I)

Nr.	Bezeichnung*)	Chem. Lit.	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
1	Ibogamin	[1, 2]	H	H	H	H	H
2	Ibogain	[1, 2]	OCH_3	H	H	H	H
3	Tabernanthin	[1, 2]	H	OCH_3	H	H	H
4	Ibogalin	[3, 13]	OCH_3	OCH_3	H	H	H
5	Iboxygain	[4, 5]	OCH_3	H	H	H	OH
6	DCM-conofolin	[19]	OCH_3	OCH_3	H	H	OH
7	Noribogain	[2]	OH	H	H	H	H
8	Coronaridin	[1, 17]	H	H	H	$COOCH_3$	H
9	Voacangin	[1, 2]	OCH_3	H	H	$COOCH_3$	H
10	Isovoacangin	[1, 18]	H	OCH_3	H	$COOCH_3$	H
11	Conopharyngin	[1]	OCH_3	OCH_3	H	$COOCH_3$	H
12	Voacristin	[6, 7, 8]	OCH_3	H	H	$COOCH_3$	OH
13	O-Acetyl-conofolin	[19]	OCH_3	OCH_3	H	$COOCH_3$	$OCOCH_3$
14	O-TMB-conofolin	[19]	OCH_3	OCH_3	H	$COOCH_3$	OTMB
15	N-Benzyl-ibogain	[19]	OCH_3	H	CH_2Ph	H	H
16	N-DMP-ibogain	[19]	OCH_3	H	DMP	H	H
17	Voacanginol	[14]	OCH_3	H	H	CH_2OH	H
18	O-TMB-voacanginol	[19]	OCH_3	H	H	CH_2OTMB	H
19	18-Methyl-ibogain	[16]	OCH_3	H	H	CH_3	H

b) Vobasin-Derivate (Formel II)

Nr.	Bezeichnung	Chem. Lit.	R_1	R_2	—X—
20	Vobasin	[9, 10, 11]	=O	$=CH—CH_3$	$>N—CH_3$
21	Vobasinol	[15]	$<^{H}_{OH}$	$=CH—CH_3$	$>N—CH_3$
22	Vobasin-methojodid	[9]	=O	$=CH—CH_3$	$>\overset{\oplus}{N}(CH_3)_2$
23	Dregamin	[11, 12]	=O	$—CH_2—CH_3$	$>N—CH_3$

*) Folgende Abkürzungen wurden in der Tabelle benutzt: DCM = Decarbomethoxy-; TMB = Trimethoxybenzoyl-; DMP = 3-Dimethylaminopropyl-; Ph = Phenyl-.

Literatur zu Tab. 1:

[1] Vgl. die Zusammenstellung bei 13)
[2] Bartlett, Dickel u. Taylor (1958)
[3] Neuss (1959)
[4] Goutarel, Percheron u. Janot (1958)
[5] Renner u. Prins (1959)
Biemann u. Friedmann-Spiteller (1961)
[6] Renner (1957)
[7] Stauffacher u. Seebeck (1958)
[8] Renner u. Prins (1961)
[9] Renner (1959)
[10] Weisbach, Raffauf, Ribeiro, Macko u. Douglas (1963)
[11] Renner, Prins, Burlingame u. Biemann (1963)
[12] Neuss u. Cone (1959)
[13] Renner, Prins u. Stoll (1959)
[14] LeHir, Goutarel u. Janot (1957)
[15] Renner u. Prins (1961)
[16] Percheron (1959)
[17] Gorman, Neuss, Cone u. Deyrup (1960)
[18] Walls, Collera u. Sandoval (1958)
[19] Renner u. Prins (1963)

Tab. 2: Orientierende Versuche zur Toxizität der Alkaloide. Die Zahlen bedeuten die ED_{50} nach intravenöser Injektion bei Mäusen.

Nr.		Theobald (1963)*) mg/kg iv.	eigene Werte**) mg/kg iv.
2	Ibogain		42†)
3	Tabernanthin	38	
4	Ibogalin		46
5	Iboxygain		42
6	DCM-conofolin	55	
7	Noribogain	52	
9	Voacangin		54†)
10	Isovoacangin	82	75
11	Conopharyngin		145
12	Voacristin		77
13	O-Acetyl-conofolin	106	
15	N-Benzyl-ibogain	95	
16	N-DMP-ibogain	28	
17	Voacanginol	61	
18	O-TMB-voacanginol	51	
19	18-Methyl-ibogain	51	
20	Vobasin	58	
21	Vobasinol	51	
22	Vobasin-methojodid	42	
23	Dregamin	25	

*) Männliche und weibliche Mäuse (14—17 g), Beobachtungszeit 8 Tage.
**) Männliche Mäuse des Kieler Instituts (20—25 g) Beobachtungszeit 24 Stunden.
†) Zetler u. Unna (1959).

10 Tiere. Symbole für den Grad des Antagonismus: + = 60% der Tiere stark kataleptisch ($P < 0,05$), ++ = 20 oder 30% der Tiere stark kataleptisch ($P < 0,001$); das Symbol +++ war im Falle von Ibogalin deshalb am Platze, weil nicht nur die stark kataleptischen Tiere auf 20% abgenommen sondern gleichzeitig die nicht kataleptischen Tiere von 0 auf 70% zugenommen hatten (letzteres war nach Tabernanthin trotz gleich starker Verminderung der stark kataleptischen Tiere nicht der Fall und der Antagonismus deshalb schwächer). Nach Coronaridin starben 50% der Tiere innerhalb von 20 min unter Konvulsionen, die Überlebenden zeigten starke Katalepsie. Nach Dregamin konnten sich die Tiere wegen muskulärer Hypotonie nicht an der Stange halten, der Versuch war also undurchführbar.

Antagonismus gegen die Prochlorperazin- und Chlorprothixen-Katalepsie (Tab. 5)

Diese Versuche wurden nur mit einer ausgewählten Zahl von Alkaloiden unternommen, die angewandte Methode findet sich bei Zetler, Mahler u. Daniel (1960) sowie Zetler (1963).

Wirkung auf den Blutdruck und die Herzfrequenz von Katzen (Spalten VIII und IX in Tab. 3)

Die Katzen wurden mit Äther narkotisiert, die Vena femoralis präpariert und die Narkose durch iv. Injektion von 60 mg/kg Chloralose (als 5%ige Lösung in 25%iger Urethan-Lösung) fortgesetzt. Alle Substanzen wurden in die Vena femoralis injiziert, der Blutdruck aus der Arteria carotis mit dem Manometer nach Schlosser (1958) gemessen, und die Herzfrequenz mit Hilfe des EKG in Ableitung II registriert. Die Injektion eines Alkaloids dauerte 30 sec, zwischen den Gaben der Alkaloide lagen immer mindestens 30 min. Die Alkaloide wurden in den Dosen 1 mg/kg und 5 mg/kg an je 5 Katzen verabreicht. Die Resultate wurden folgendermaßen ausgewertet: Blutdruckänderungen von 0—4 mm Hg erhielten die Rangzahl (RZ) 0, solche von 5—14 mm die RZ 1, weiterhin 15—29 mm RZ 2, 30—44 mm RZ 3, 45—59 mm RZ 4 und ≥ 60 mm RZ 5. Änderungen der Herzfrequenz von 0—4,9% der Norm erhielten die RZ 0, solche von 5—9,9% die RZ 1, weiterhin 10—19,9% RZ 2, 20—29,9% RZ 3, 30—39,9% RZ 4 und ≥ 40% RZ 5. Wenn 5 min nach der maximalen Änderung des Blutdruckes oder der Herzfrequenz die Erholung ≤ 50% war, wurde die jeweilige Rangzahl um 1 erhöht; dies gilt auch für die Rangzahlen 0 und 5. Aus den für jedes Alkaloid erhaltenen 10 Rangzahlen wurde das arithmetische Mittel gebildet (Mittlere Rangzahl = MRZ). Symbole für Tab. 3: MRZ ≤ 0,9 = ∅; MRZ 1—1,9 = (—); MRZ 2—2,9 = —; MRZ 3—3,9 = ——; MRZ 4—4,9 = ———; MRZ ≥ 5 = ————. Bei einigen Alkaloiden wurde geprüft, ob unter ihrem Einfluß die Empfindlichkeit des Herzens für die störende Wirkung des Adrenalins auf die Reizbildung zunimmt. Die geeignete Adrenalin-Dosis — etwa 30—50% der „störenden" Dosis — wurde 5 und 10 min nach den Alkaloiden und dann alle 10 min injiziert; im Verlaufe jeder Adrenalin-Zacke des Blutdruckes wurde 3—4mal das EKG abgenommen.

Statistische Methoden

Bei allen Versuchen, die Alles-oder-Nichts-Antworten — quantal responses — lieferten (Katalepsie-Versuche, Jactatio capitis, psychomotorische Anfälle), wurde bei dem Vergleich mit dem Kontroll-Versuch die Null-Hypothese durch die Berechnung von χ^2 mit Hilfe von 2×2-Tafeln und der Korrektur von Yates geprüft. Die ED_{50}-Werte wurden nach Litchfield u. Wilcoxon (1949) bestimmt Die in Abb. 2 eingezeichneten Punkte sind geometrische Mittelwerte; sie wurden an Stelle der arithmetischen Mittelwerte berechnet, weil die Einzelwerte Verhältniszahlen (Prozente) waren und erheblich streuten (Gaddum 1953; Weber 1956).

Ergebnisse

Für die Mehrzahl der Alkaloide wurde die Toxikologie nur orientierend untersucht. Die LD_{50}-Werte nach iv. Injektion (Tab. 2) lagen alle in der gleichen Größenordnung mit der unteren Grenze von 25 mg/kg (Dregamin) und der oberen Grenze von 145 mg/kg (Conopharyngin). In den von Theobald (1963) mitgeteilten Versuchen trat der Tod meistens kurz nach der Injektion ein, nur bei Isovoacangin, N-Benzyl-ibogain und N-

DMP-ibogain verzögerte sich der Exitus bei einigen wenigen Tieren bis zum 5. oder 6. Tag nach der Injektion. Nach allen Alkaloiden traten Ataxie und die Zeichen einer zentralen Erregung auf, die zu Roll- und Springanfällen sowie zu klonisch-tonischen Konvulsionen führten; die Atmung war zunächst stark gesteigert, ging aber später in Dyspnoe über. Die in Tab. 4 aufgeführten Alkaloide erzeugten Tremor, nach Tabernanthin, Isovoacangin und Vobasinol trat Opisthotonus auf. In unseren eigenen Versuchen kam es meist schon innerhalb von Sekunden zum Exitus. Die Überlebenden zeigten nur nach Voacristin keinen zentralen Erregungszustand; die Erregung äußerte sich meistens als Straub'sches Schwanzphänomen, als Springkrämpfe mit Piepsen und bizarren Körperhaltungen (sog. psychomotorische Anfälle, stereotype Laufbewegungen in Seitenlage und klonische Konvulsionen. Nach Conopharyngin kam es zu starkem Opisthotonus, athetotischen Kopfbewegungen und später zu Jactatio capitis. Iboxygain und Voacristin führten zu einer starken Verlangsamung der Atmung. Nach Ibogain, Ibogalin und Iboxygain trat grober Tremor auf, der im Falle von Ibogalin nach 30 mg/kg 2 h und nach 60 mg/kg 4 h lang andauerte. — Auf Grund dieser Ergebnisse waren die Alkaloide als zentral ererregende Stoffe mit mäßiger Toxizität anzusehen.

Der größte Teil der pharmakologischen Resultate ist in Tab. 3 zusammengefaßt.

Die lokomotorische Aktivität (Lauf-Aktivität) der Maus nahm nach Ibogalin, Coronaridin, Voacangin, Isovoacangin, Conopharyngin, Voacristin und O-Acetylconofolin zu. Die daraus abzuleitende zentral erregende Wirksamkeit dieser 7 Alkaloide ist aber als gering zu bewerten, denn die Dosis war relativ hoch (30 mg/kg), und wenn nach dem wirksamsten Alkaloid — Conopharyngin — die mittlere Zahl der Kontakte auch von 65 ± 15,3 auf 322 ± 29,2 anstieg, so wurden andererseits von nur 3 mg/kg Methamphetamin 925 ± 171 Kontakte erreicht. Nur nach Iboxygain liefen die Mäuse weniger als die Kontrollen, die Wirkung von 1,5 mg/kg Methamphetamin (sc.) auf das Laufen wurde durch die gleichzeitige Gabe von 30 mg/kg Iboxygain (sc.) fast völlig aufgehoben. Trotzdem kann man die Wirkung von Iboxygain nicht sedativ nennen, denn die Tiere zeigten Tremor, psychomotorische Anfälle (siehe Tab. 4), S t r a u b'sches Schwanzphänomen und gespanntes Verhalten; diese Erscheinungen waren bei der Kombination mit Methamphetamin verstärkt. Iboxygain beeinträchtigte offenbar die Lauf-Motorik der Maus durch Auslösung einer Art psychomotorischen Spannungssyndroms auf Grund zentraler Erregung. — Auch die mit dem Zitterkäfig registrierte Motorik der Ratte wurde durch Conopharyngin vermehrt (T h e o b a l d 1963).

Eine Katalepsie-erzeugende Wirksamkeit war bei 12 Alkaloiden vorhanden. Das Schema der Bewertung der Resultate ließ sich nicht in allen Fällen starr anwenden: N-Benzyl-ibogain war zwar in der Dosis 7,5 mg/kg nicht mehr wirksam, verursachte aber als einziges Alkaloid in der Dosis 30 mg/kg bei 5 von 10 Tieren starke Katalepsie mit 10 und mehr von 13 möglichen Resultaten und erhielt deshalb das Symbol +++; andererseits

Tab. 4: Tremor-erzeugende Alkaloide; Harmin wurde zum Vergleich untersucht. Versuchstiere: Männliche Mäuse (K = Stamm des Pharmakologischen Instituts Kiel; N = NMRI-Mäuse des Zentralinstituts für Versuchstierzucht, Hannover-Linden).

	Tier-Stamm	ED_{50} mg/kg sc.	Vertrauensgrenzen für p = 0,05	Parallelität*)	Dauer**) min
Ibogamin	K	9,2	8,1 —10,4	ja	50
Ibogain	K	10,2	9,0 —11,5		40
Tabernanthin	K	1,4	1,18— 1,62	ja	40
Ibogalin	K	3,1	2,68— 3,58	ja	65
Iboxygain†)	K	35,0	26,1 —46,9	nein	90
DCM-conofolin	K	14,7	12,7 —17,0	ja	60
18-Methylibogain	K	96,0	55,6 —166,0	nein	40
Harmin	K	3,1	2,7 — 3,3	ja	30
Ibogain	N	17,3	14,0 —21,4		65
Tabernanthin	N	1,9	1,77— 2,11	ja	50
Harmin	N	6,4	6,2 — 6,6	nein	25

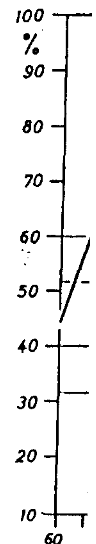
*) Vergleich der Dosis-Wirkungskurve mit Ibogain.
**) Zeit von der Injektion einer Dosis, die bei 80—90% der Tiere Tremor erzeugt, bis zum Abklingen des Tremors auf 30%.
†) Iboxygain löste in Abhängigkeit von der Dosis psychomotorische Anfälle aus. Hierfür ist die ED_{50} 26,5 (22,3—31,6) mg/kg.

Tab. 3: Relative Stärke verschiedener Wirkungen der Alkaloide. Die quantitative Bedeutung der Symbole ist im methodischen Teil geschildert.

Nr.	Alkaloid	I Lauf-Aktivität	II Katalepsie	III Bulbocapnin-Synergism.	IV Tremor	V Jactatio capitis (Rigidyl)	VI Psychomotorische Anfälle (Rigidyl)	VII Reserpin-Antagonismus	VIII Herzfrequenz (Katze)	IX Blutdruck (Katze)
1	Ibogamin	0	0	0	++	++	0	++	(—)	(—)
2	Ibogain	0	0	+	++	+++	0	+	—	—
3	Tabernanthin	0	(+)		+++	+++	0	++	—	(—)
4	Ibogalin	+	(+)		+++	+++	0	+++	—	—
5	Iboxygain	—	0	0	+	+	+	0	—	—
6	DCM-conofolin	0	(+)		++	++	0	0	(—)	(—)
7	Noribogain	0	0	++	0	+	0	0		
8	Coronaridin	+	(+)		0	0	—	0	0	(—)
9	Voacangin	+	++		0	0	0	0	(—)	(—)
10	Isovoacangin	++	(+)		0	0	0	0	0	(—)
11	Conopharyngin	+++	+		0	+	—	+	(—)	(—)
12	Voacristin	++	(+)		0	++	0	0	—	(—)
13	O-Acetyl-conofolin	+	0	+	0	+	0	0	0	0
14	O-TMB-conofolin	0	0	0	0	+	0	0		
15	N-Benzyl-ibogain	0	+++		0	+	0	0		
16	N-DMP-ibogain	0	0	0	0	+	0	0		
17	Voacanginol	0	(+)		0	++	0	0	—	—
18	O-TMB-voacanginol	0	0	0	0	0	—	0		
19	18-Methylibogain	0	0	0	(+)	0	—	0	—	—
20	Vobasin	0	0	0	0	+	0	0	—	((—))
21	Vobasinol	0	+		0	+	0	0		
22	Vobasin-methojodid	0	++		0	+	0	0	+	+
23	Dregamin	0	0	0	0	++	0	m.H.	—	(—)

A b k ü r z u n g e n: DCM = Decarbomethoxy
TMB = Trimethoxybenzoyl
DMP = Dimethylaminopropyl

S y m b o l e: 0 = Keine Wirkung.
\+ = Wirkung vorhanden, Wirkung verstärkt, Blutdruck erhöht, Herzfrequenz gesteigert.
— = Hemmung, Wirkung abgeschwächt, Blutdruck gesenkt, Herzfrequenz vermindert.
m.H. = Muskuläre Hypotonie.



rief Voacangin auch noch nach 7,5 mg/kg Katalepsie hervor, nach 30 mg/kg trat nur bei 2 von 10 Tieren starke Katalepsie auf (p ⟩⟩0,05), weshalb das Symbol ++ gegeben wurde. Sehr wahrscheinlich ist die Dosis-Wirkungskurve für N-Benzyl-ibogain steiler als für Voacangin.

Von den 11 Alkaloiden ohne Katalepsie-erzeugende Wirksamkeit verstärkten Ibogain, Noribogain und O-Acetyl-conofolin die Bulbocapnin-Katalepsie.

Tremor war eine sehr charakteristische Wirkung einiger Alkaloide. Er begann wenige min nach der sc. Injektion der Substanzen, erreichte nach etwa 20 min ein Maximum und dauerte mindestens 30 min. Der Tremor war sehr grob und nicht von Speichelfluß begleitet, er ähnelte deshalb nicht dem Tremorin- sondern dem Harmin-Tremor. Die mit den Tremor-erzeugenden Alkaloiden erzielten Resultate sind in Tab. 4 wiedergegeben, zum Vergleich wurde das Indol-Alkaloid Harmin untersucht. Tabernanthin war in dieser Hinsicht am aktivsten und dem Harmin überlegen. die Unterschiede in der Wirksamkeit der Substanzen waren erheblich. Die Wirkung vergleichbarer Dosen dauerte bei unseren Alkaloiden generell länger als bei Harmin. Die Dosis-Wirkungskurven verliefen nach Iboxygain und 18-Methylibogain wesentlich flacher als nach Ibogain. Diese Versuche boten Gelegenheit, für die schon oben erwähnten psychomotorischen Anfälle nach Iboxygain eine Dosis-Wirkungskurve zu zeichnen und die ED_{50} zu berechnen; die ED_{50} für diese Wirkung lag in derselben Größenordnung wie diejenige für die Tremor-Wirkung. — Die Frage der Gewöhnung wurde an 20 Mäusen untersucht, bei denen täglich die Entstehung und das Verschwinden des Tremors nach 2 mg/kg Tabernanthin verfolgt wurden. Am 1. Tag zeigten 100% und am 6. Tag 90% der Tiere Tremor; in diesem Zeitraum trat also praktisch keine Toleranz für Tabernanthin ein.

Bei der Kombination mit Rigidyl lösten zwar 18 der 23 Alkaloide Jactatio capitis aus, aber nur Tabernanthin und Ibogalin waren so wirksam wie Ibogain. Das für Rigidyl typische Erregungssyndrom wurde von 4 Alkaloiden abgeschwächt und von Iboxygain verstärkt; das Letztere ist nach dem oben Gesagten (vgl. Tab. 4) verständlich.

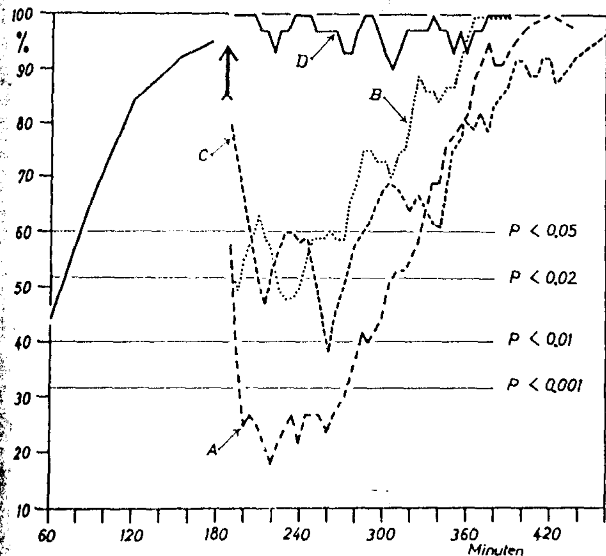


Abb. 1: Wirkung von Ibogamin (Kurve A), Tabernanthin (B) und Ibogalin (C) gegen die Reserpin-Katalepsie der männlichen NMRI-Maus. Von den Alkaloiden wurden je 30 mg/kg ip. injiziert, Reserpin-Dosis: 3 mg/kg ip. Kurve D: Kontrollversuch mit 20 Mäusen, an Stelle der Alkaloide wurde 0,9%ige NaCl-Lösung injiziert. Die Alkaloid-Versuche wurden mit je 15 Mäusen durchgeführt. Pfeil: Injektion von NaCl- oder Alkaloid-Lösung. Abszisse: Zeit nach der Reserpin-Injektion in min. Ordinate: Prozentsatz der Tiere, die an dem vertikalen Stab mindestens 30 sec lang keine Laufbewegungen zeigten; jedes Tier wurde alle 5 min an den Stab angesetzt. Die Kurven sind die Ergebnisse einer dreigliedrigen Ausgleichung mittels gleitender Durchschnitte (siehe S. 29 bei Weber 1956). Die P-Werte beziehen sich auf den statistischen Vergleich mit dem Kontrollwert „95%" (Berechnung mit 2×2-Tafeln, Korrektur nach Yates).

Die Reserpin-Katalepsie der Maus wurde von Ibogamin, Ibogain, Tabernanthin, Ibogalin und Conopharyngin antagonistisch beeinflußt. Abb. 1 zeigt die Stärke und den zeitlichen Verlauf dieser antagonistischen Wirkung für Ibogamin, Tabernanthin und Ibogalin. Man sieht, daß die Wirkung der Alkaloide innerhalb weniger Minuten eintrat und nach 1—2 h wieder abklang; die voll entwickelte Reserpin-Katalepsie wurde also vorübergehend unterbrochen, sie überdauerte aber den antagonistischen Effekt der Alkaloide. In den Versuchen der Abb. 1 wirkte Ibogamin deutlich stärker als Tabernanthin und Ibogalin, während nach Tab. 3 Ibogalin den stärksten Reserpin-Antagonismus zeigte. Dieser Unterschied beruht möglicherweise darauf, daß die Versuche der Tab. 3 mit Mäusen unseres Institutes, diejenigen der Abb. 1 mit NMRI-Mäusen unternommen wurden.

Die Reserpin-antagonistisch wirkenden Alkaloide wurden zusammen mit einigen anderen auch auf eine Wirksamkeit gegen die Prochlorperazin- und Chlorprothixen-Katalepsie geprüft (Ergebnisse: Tab. 5). Diese Versuche ergaben, daß Alkaloide, welche die Reserpin-Katalepsie antagonistisch beeinflussen, gegen die Prochlorperazin-Katalepsie wirkungslos sein können (Conopharyngin), und daß auch das Umgekehrte möglich ist (Iboxygain, Decarbomethoxyconofolin und Dregamin).

Tab. 5: Einfluß einiger Alkaloide auf die Katalepsie der Maus nach Reserpin, Prochlorperazin und Chlorprothixen. Die Dosen der Alkaloide waren bei Reserpin und Prochlorperazin 30 mg/kg ip., bei Chlorprothixen 15 mg/kg ip. (siehe Text). — = Katalepsie abgeschwächt oder aufgehoben. + = Katalepsie verstärkt. ⌀ = Katalepsie unverändert.

	Reserpin 3 mg/kg ip.	Prochlorperazin 4 mg/kg sc.	Chlorprothixen 2,5 mg/kg sc.
Ibogamin	—	⌀	⌀
Ibogain	—	—	⌀
Tabernanthin	—	—	+
Ibogalin	—	—	+
Iboxygain	⌀	—	⌀
DCM-conofolin	⌀	—	⌀
Conopharyngin	—	⌀	⌀
Dregamin	⌀	—	⌀
Harmin	⌀	⌀	⌀

Besonders auffallend ist, daß keines dieser Alkaloide gegen Chlorprothixen wirksam war, daß vielmehr Tabernanthin und Ibogalin diese Katalepsie sogar verstärkten. In den Chlorprothixen-Versuchen trat nach Alkaloid-Dosen von 30 mg/kg ip. muskuläre Hypotonie auf, die zu einer Reduzierung der Dosis auf 15 mg/kg ip. zwang. Auch dann trat bei der Kombination des Kataleptikums mit Tabernanthin und Ibogalin noch bei 30—40% der Tiere Muskelschwäche auf; diese Tiere wurden verworfen. Harmin wurde gleichfalls untersucht, weil es nicht nur ein Indol-Derivat ist sondern auch Tremor erzeugt; Tab. 5 zeigt, daß Harmin als einziges Alkaloid gänzlich wirkungslos war.

Alle untersuchten Alkaloide — mit Ausnahme von Vobasin-methojodid — senkten den Blutdruck der narkotisierten Katze. Das gilt auch für O-Acetyl-conofolin, dessen Wirksamkeit allerdings so gering war, daß die Substanz entsprechend dem Bewertungsschema als wirkungslos bezeichnet werden mußte. Der Blutdruck sank meistens sofort nach der Injektion, gelegentlich auch erst im Verlaufe einiger min. Die wirksamsten Alkaloide Ibogalin, Iboxygain und 18-Methylibogain senkten in der Dosierung 5 mg/kg den Blutdruck um 30—60 mm Hg, die Erholung dauerte 5—15 min (siehe Abb. 3); diese Effekte waren also nicht so flüchtig wie die nach Acetylcholin. Conopharyngin rief bei 6 von 7 Katzen nach Dosen von 5—20 mg/kg im Anschluß an eine primäre, wenige Minuten dauernde Blutdrucksenkung eine zweite Senkung hervor, die ihr Maximum (—34%) erst nach 40—120 min erreichte und sich nur sehr langsam zurückbildete. Ähnlich lang andauernde Hypotonien fand Sigg (1963) nach höheren Dosen (≳ 5 mg/kg) von Ibogalin bei narkotisierten Katzen und Hunden. Bei mit Nembutal narkotisierten Hunden sah er schon nach 1 mg/kg Tabernanthin eine Blutdrucksenkung von etwa 35%, die ihr Maximum erst nach 1 h erreichte. — Vobasin-metho-

jodid führte nach 5 mg/kg innerhalb von 0,3—0,5 min zu Steigerungen des Blutdrucks um 20—25 mm Hg, die ebenso schnell wieder verschwanden; nach 1 mg/kg stieg der Blutdruck um 12—15 mm Hg. — Die Wirkungen der Alkaloide auf den Blutdruck narkotisierter Katzen sind angesichts der angewendeten Dosen als gering zu betrachten.

Die Herzfrequenz wurde durch die meisten der untersuchten Alkaloide, wie Tab. 3 zeigt, vermindert. Dies gilt auch für die mit dem Symbol „0" versehenen Alkaloide Coronaridin, Isovoacangin und O-Acetyl-conofolin; nennenswerte Wirkungen traten aber erst nach 5 mg/kg dieser Substanzen auf, im Falle von Coronaridin zeigten immerhin 2 von 7 Katzen eine Verlangsamung um 25%. Generell dauerte die Verlangsamung der Herzfrequenz wesentlich länger als die Blutdrucksenkung, z. B. bei den mit dem Symbol „—" versehenen Alkaloiden nach der Dosis 1 mg/kg mindestens 10—20 min. Die größte Wirksamkeit zeigten Ibogalin und Iboxygain. Tab. 6 zeigt, daß Ibogalin aktiver war als Iboxygain.

Tab. 6: Wirkung von Ibogalin und Iboxygain auf die Herzfrequenz der mit Chloralose-Urethan narkotisierten Katze. Die Unterschiede zwischen beiden Alkaloiden sind so klar, daß statistische Berechnungen überflüssig sind. *) = Dosis, die eine Abnahme um 12—19 Herzschläge verursachte. **) = Zeit vom Ende der Injektion bis zum Maximum der Wirkung. †) = 50% der Latenz + Zeit bis zum Abklingen der Bradycardie auf 50% des Maximums.

Katze Nr.	Schwellendosis*) mg/kg iv.		Latenz bis Maximum**) Minuten		Dauer der Bradycardie†) Minuten	
	Ibogalin	Iboxygain	Ibogalin	Iboxygain	Ibogalin	Iboxygain
20	0,2	1,0	5	3	23	7
21	0,125	0,25	10	3	15	19
22	0,25	0,5	5	1	13	6
23	0,25	1,0	4	1	6	3
Mittel	0,2	0,7	6	2	14	9

Die lange Latenzzeit bis zum Maximum der Bradycardie ist umso auffallender, als sie sich bei Erhöhung der Dosen auf 1, 2 und 5 mg/kg nicht verkürzte. Auch nach diesen hohen Dosen erschien die maximale Wirkung nach Ibogalin langsamer als nach Iboxygain. Abb. 2 zeigt, daß die hemmende Wirkung von Ibogalin und Iboxygain auf die Herzfrequenz in dem untersuchten Dosenbereich befriedigend von der Dosis abhängt, und daß Ibogalin etwa doppelt so aktiv ist wie Iboxygain. Die Wirkungen beider Substanzen traten auch nach Vagotomie und Atropinisierung auf, dies gilt auch für Conopharyngin (andere Alkaloide wurden in dieser Hinsicht noch nicht untersucht). Abb. 3 stellt einen entsprechenden Versuch mit Iboxygain dar, in dem nicht nur die beiden Vagi durchschnitten sondern auch Atropin injiziert wurde, da Vagotomie allein noch nicht alle Möglichkeiten eines cholinergen Einflusses auf das Herz ausschaltet (Roberts, Roy, Reilly, Garb, Riker u. Hashimoto 1955).

Die Wirkungen der meisten Alkaloide auf die Form des Elektrokardiogramms waren unbedeutend; auch während stärkster Bradycardien, z. B. nach Ibogalin, blieb das EKG praktisch normal, insbesondere fehlten Extrasystolen. Die Alkaloide mit einem ungünstigen

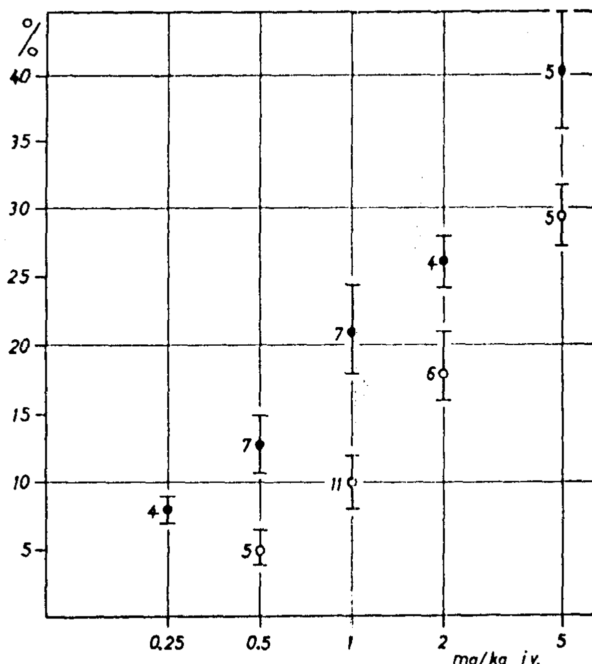


Abb. 2: Wirkung von Ibogalin (●) und Iboxygain (O) auf die Herzfrequenz der mit Chloralose-Urethan narkotisierten Katze. Jeder Punkt ist der geometrische Mittelwert der maximalen Effekte mit seinem mittleren Fehler; Zahlen neben den Punkten: Anzahl der Katzen. Abszisse: Dosen der innerhalb von 30 sec injizierten Alkaloide; Ordinate: Abnahme der Herzfrequenz in Prozenten der normalen Frequenz.

Einfluß auf das EKG waren keineswegs bei allen Katzen wirksam, die Empfindlichkeit der Tiere variierte offenbar erheblich. Sieht man von einer Ausnahme ab — Katze Nr. 34 (Tab. 7) — so traten EKG-Störungen fast nur nach 5 mg/kg der Alkaloide auf. In den meisten Fällen wurde T niedrig, isoelektrisch oder negativ. Am häufigsten wurde diese Erscheinung nach Iboxygain (schon nach 1—2 mg/kg) beobachtet, wesentlich seltener nach Ibogamin, Ibogain, Tabernanthin, Ibogalin, DCM-conofolin, Coronaridin, Voacangin, Isovoacangin und 18-Methylibogain; die Veränderung des EKG dauerte nicht selten länger als 1 h. Nur bei einem Tier war nach 5 mg/kg Iboxygain P für 8 min verbreitert und deformiert (intraauriculäre Reizleitungsstörung?). Die in dem Versuch der Abb. 4 durch 2 mg/kg Iboxygain ausgelöste Vergrößerung von Q ist sicherlich nicht mehr als physiologisch anzusehen.

Bei einer Katze, die offenbar besonders zu Herzstörungen neigte, rief 1 mg/kg Iboxygain eine starke Senkung von T hervor, nach 5 mg/kg Iboxygain traten schwerste Störungen mit vorübergehendem Kammerflimmern auf. Ibogalin wirkte bei diesem Tier deutlich schwächer als Iboxygain; es erzeugte für längere Zeit ein negatives T, 15 min nach der Injektion verschwand P für mehr als 50 min (atrioventriculärer Rhythmus). Auch bei dieser Katze erwies Conopharyngin seine sehr

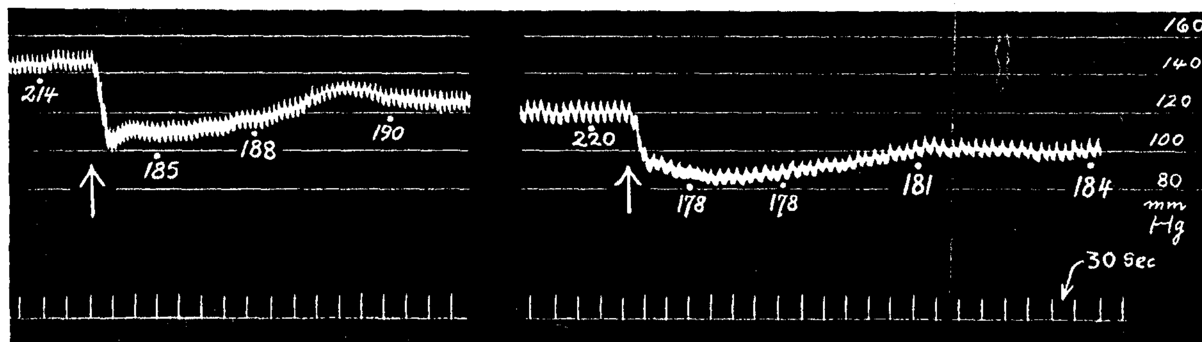


Abb. 3: Carotis-Blutdruck der mit Chloralose-Urethan narkotisierten Katze. Pfeil: Injektion von je 2 mg/kg Iboxygain in die Vena femoralis, zwischen beiden Injektionen lagen 60 min. Zahlen unter der Blutdruck-Kurve: Herzfrequenz (Schläge/min). Die Unterbrechung der Kurve bedeutet Durchschneidung beider Nervi vagi und sc. Injektion von 5 mg/kg Atropinsulfat; die zweite Iboxygain-Injektion erfolgte 10 min später.

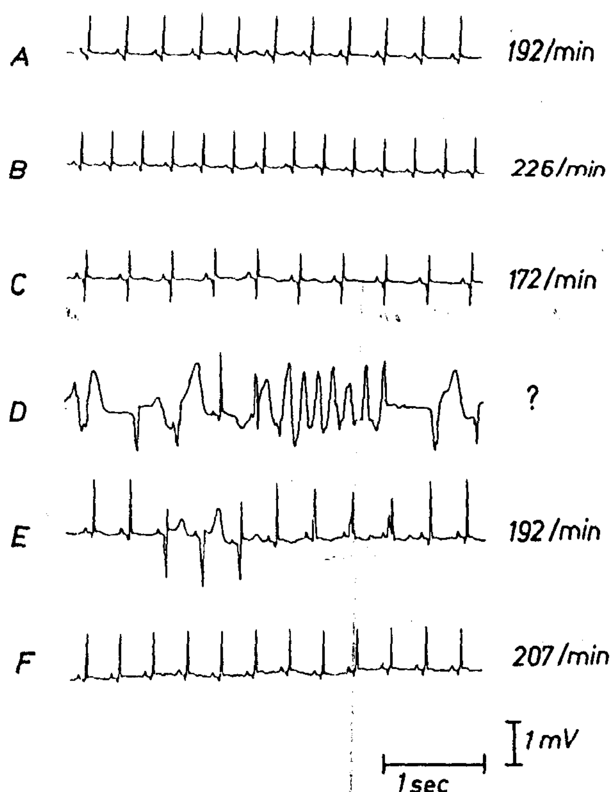


Abb. 4: Verstärkung der Adrenalin-Wirkung auf das EKG der Katze durch Iboxygain. 4,5 kg schwere Katze in Chloralose-Urethan-Narkose, Injektionen in die Vena femoralis, EKG-Ableitung II. A: Normales EKG. B: Nach 10 μg/kg Adrenalin. C: 8 min nach 2 mg/kg Iboxygain. D: Nach 10 μg/kg Adrenalin, das 10 min nach Iboxygain injiziert wurde. E: Dito, 50 min nach Iboxygain. F: Dito, 60 min nach Iboxygain.

geringe Wirkung auf das EKG: Nur in den ersten 1,5 min nach der Injektion von 5 mg/kg kam es zu einigen Extrasystolen und zum Verschwinden von P. — Tab. 7 gibt einen Versuch mit der für störende Einwirkungen besonders empfindlichen Katze Nr. 34 wieder. Dieses Tier zeigte schon normalerweise eine geringe Knotung in der R-Zacke, d. h. eine Störung der intraventriculären Erregungsausbreitung; die Alkaloide modifizierten diese Erscheinung nicht. Dieser Versuch, in dem auch das in dieser Arbeit sonst nicht berücksichtigte Voacamin injiziert wurde, gibt ein Beispiel der Variation der Empfindlichkeit der Tiere; das sonst am EKG wirkungslose Vobasin-methojodid führte zu qualitativen Änderungen, Voacangin und DCM-conofolin waren wirkungslos, und Iboxygain erzeugte eine stärkere Bradycardie als Ibogalin. Die Alkaloide wurden in diesem Versuch ausnahmsweise in kürzeren Intervallen injiziert, weil die Effekte sich generell gut zurückbildeten. Auch in diesem Versuch steigerte Vobasin-methojodid im Gegensatz zu den anderen Alkaloiden die Herzfrequenz.

Die erregende Wirkung des Adrenalins auf den Atrioventricularknoten und ektopische Zentren der Reizbildung in den Ventrikeln wurde von einigen Alkaloiden verstärkt (siehe Abb. 4); in dieser Hinsicht haben wir nur Ibogalin, Iboxygain und Conopharyngin untersucht. Die bisherigen Ergebnisse sind in Abb. 5 zusammengefaßt. Iboxygain dürfte aktiver sein als Ibo-

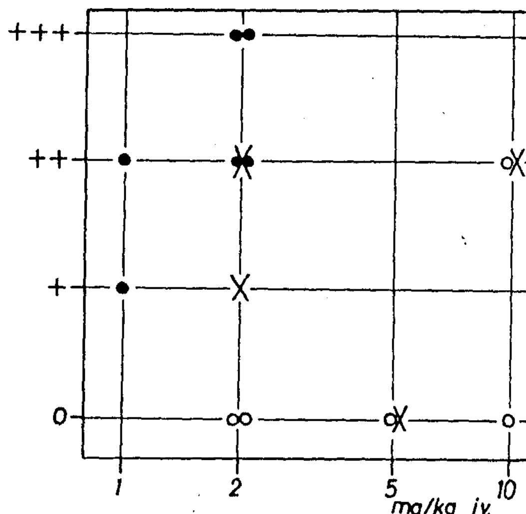


Abb. 5: Verstärkung der Adrenalin-Wirkung auf das EKG der Katze durch Ibogalin (X), Iboxygain (●) und Conopharyngin (O). Abszisse: Dosen der im Verlaufe von 30 sec in die Vena femoralis injizierte Alkaloide. Ordinate: Wirkung zuvor gut vertragener Adrenalin-Dosen auf das EKG 10 min nach der Injektion der Alkaloide. 0: EKG normal. +: Einzelne ventriculäre Extrasystolen. ++: Ventriculäre Arrhythmie oder atrioventriculärer Rhythmus. +++: Kammerflimmern. Jeder Punkt bedeutet einen Versuch.

galin. Die Adrenalin-Sensibilisierung hielt nach 1—2 mg/kg der Alkaloide oft länger als 60 min an; in dem Versuch der Abb. 4 dauerte sie mindestens 50 min. Conopharyngin war deutlich schwächer wirksam als Iboxygain und Ibogalin.

Über die Wirkungen der Alkaloide auf das autonome Nervensystem liegen nur wenige Befunde vor. Nach Sigg (1963) verstärkten Tabernanthin und Ibogalin in Dosen von 1—2 mg/kg die Wirkung von Adrenalin, Noradrenalin, Serotonin und peripherer Vagusreizung auf den Blutdruck; beide Substanzen wirkten in Dosen unter 1 mg/kg leicht fördernd und in höheren Dosen mäßig hemmend auf die Erregungsübertragung in den vegetativen Ganglien. Wir selbst haben nur Conopharyngin in dieser Hinsicht bei narkotisierten Katzen untersucht und in Dosen bis zu 10 mg/kg praktisch keinen Einfluß auf das vegetative Nervensystem gefunden.

Diskussion

Die am stärksten wirksamen Alkaloide fanden sich in der ersten Gruppe (Nr. 1—6 in Tab. 1 u. 3) der Isochi-

Tab. 7: Wirkung einiger Alkaloide auf die Herzfrequenz und die Form des EKG einer Katze (Nr. 34) in Chloralose-Urethan-Narkose. Jede der angegebenen Substanzen wurde in der Dosis 1 mg/kg innerhalb von 30 sec in die Vena femoralis injiziert. — Diese Katze zeigte von vornherein eine besondere Empfindlichkeit des Herzens für pharmakologische Einwirkungen auf die normale Reizrückbildung im linken Ventrikel (bei Verzögerung der Reizrückbildung wird T abgeflacht oder negativ). Schon normalerweise war bei diesem Tier eine schwache Knotung in der R-Zacke vorhanden (Störung der intraventriculären Erregungsausbreitung), die jedoch von den Alkaloiden nicht modifiziert wurde. — t: Zeit vom Ende der Injektion bis zum Maximum der Änderung der Herzfrequenz. t_{50}: Zeit vom Maximum der Änderung der Herzfrequenz bis zu ihrem Abklingen auf die Hälfte. T: $t/2 + t_{50}$, d. h. die Dauer einer sehr deutlichen Änderung der Herzfrequenz. §: Der beobachtete Effekt bildete sich innerhalb der in Klammern angegebenen Zahl von Minuten nicht um 50% zurück.

Uhrzeit	Alkaloid	Ausgangswert Herzschläge/min	Maximale Änderung der Frequenz		t min	t_{50} min	T min	Qualitative Änderung des EKG	Dauer der Änderung min
			Schläge	%					
12^{14}	Vobasin-methojodid	176	+15	+ 8,5	3	8	9,5	T abgeflacht, P isoelektrisch	6
12^{46}	Ibogain	181	—12	— 6,6	5	4	6,5	T negativ	10
13^{15}	Tabernanthin	197	—18	— 9	2	11	12,5	T negativ	20
14^{50}	Ibogalin	174	—27	—15,5	25	35	49	T abgeflacht	7
16^{15}	Iboxygain	174	—34	—19,5	5	22	24,5	T negativ	13
16^{55}	Ibogamin	173	—20	—11,5	10	15	30	T negativ	10
17^{42}	Voacangin	171	—13	— 7,6	6	5	9	EKG normal	—
18^{15}	Voacamin	178	— 4	— 2,2	2	0,5	1,5	EKG normal	—
18^{05}	DCM-conofolin	181	—11	— 6	3	§ (20)		EKG normal	—
18^{45}	Ibogain	172	—11	— 6,4	4	§ (17)		T abgeflacht bis negativ	10

nuclidin-Derivate, Ibogain wurde von ihnen an Wirksamkeit übertroffen. Geht man von den wirksamen Dosen aus, so sind die Tremor-Wirkung und die Wirkung auf die Herzfrequenz die wesentlichen pharmakologischen Charakteristica dieser Alkaloide. Tabernanthin und Ibogalin sind die stärksten Tremor-erzeugenden und Ibogalin sowie Iboxygain die stärksten Bradycardie-erzeugenden Substanzen. Ibogalin ist somit das aktivste Alkaloid.

Der Tremor dürfte der Ausdruck einer zentralen Erregung sein, die wie im Falle von Iboxygain bis zu psychomotorischen Anfällen führen kann, aber sich entweder nur angedeutet oder überhaupt nicht als gesteigerte Lauf-Aktivität äußert. Die zentral erregende Wirksamkeit der Tremor-erzeugenden Alkaloide ist deshalb nicht Amphetamin-ähnlich. Darauf wiesen ferner nicht nur die negative Wirkung auf Herzfrequenz und Blutdruck sondern auch die Art der antikataleptischen Wirksamkeit hin: Während nämlich Amphetamin gegen alle Kataleptica antagonistisch wirkt (siehe z. B. Zetler, Mahler, Daniel 1960), war jedes der in Tab. 5 aufgeführten und gegen Reserpin und/oder Prochlorperazin wirksamen Alkaloide gegenüber Chlorprothixen wirkungslos; Tabernanthin und Ibogalin verstärkten sogar die Chlorprothixen Katalepsie. Unsere Alkaloide unterscheiden sich ferner von den Antidepressiva Imipramin und Amitriptylin, die als gute Antikataleptica auch gegen Chlorprothixen wirken, aber die Reserpin-Katalepsie nicht verändern (Zetler 1963). Schwieriger ist die Abgrenzung gegen d-Lysergsäurediäthylamid (LSD-25), das bei Mäusen Tremor erzeugt (Wolley u. Shaw 1954) und gegen Reserpin antagonistisch wirkt (Burton 1957) sowie Blutdruck und Herzfrequenz der Katze negativ beeinflußt (Rothlin 1957). Im Gegensatz zu den Alkaloiden führt LSD-25 in Kombination mit Rigidyl zwar zu zahlreichen Todesfällen aber nicht zu Jactatio capitis (Zetler, Müller u. Warm 1959). Es kann ohne weitere Untersuchungen nicht ausgeschlossen werden, daß einige Alkaloide ihrer Wirkung nach zum Typ der zentralen Analeptica (Pentetrazol, Nikethamid usw.) gehören. Unsere Blutdruck-Versuche tragen zur Klärung dieser Frage nicht bei, da Analeptica unter unseren Versuchsbedingungen gleichfalls zur Blutdrucksenkung führen können (siehe Hahn 1960). Das Gleiche gilt von den Katalepsie-Versuchen mit und ohne Bulbocapnin, da zwar Analeptica die Bulbocapnin-Katalepsie — wie Ibogain und Noribogain — verstärken, da aber Nikethamid im Gegensatz zu Pentetrazol, Bemegrid und Pikrotoxin durchaus eine gewisse kataleptische Eigenwirkung besitzt (Zetler, Mahler u. Daniel 1960). Ibogalin verursachte bei der Maus (25 mg/kg ip.) und beim Hund (20 mg/kg) Strychnin-ähnliche Konvulsionen, aber keine Veränderung spinaler Reflexe der Katze oder der Hexobarbital-Schlafzeit der Maus, es verstärkte die Morphin-Analgesie (Sigg 1963). Tabernanthin verminderte bei Ratten den Appetit, verstärkte bei Mäusen den Elektroschock sowie die Hexobarbital-Narkose und die Morphin-Analgesie, ließ aber die spinalen Reflexe der Katze unbeeinflußt (Sigg 1963).

Die auffallende Durchbrechung der voll entwickelten Reserpin-Katalepsie durch einige Alkaloide kann nicht auf einer Hemmung der Monoaminoxydase des Gehirns beruhen, da die Hemmstoffe dieses Enzyms nur dann gegen Reserpin antagonistisch wirken, wenn sie vor Reserpin gegeben werden (Besendorf u. Pletscher 1956). Da aber einige einfache Indol-Alkaloide wie z. B. Harmin, Harmalin usw. pharmakologisch wirksame Hemmstoffe der Monoaminoxydase sind (Pletscher, Besendorf, Bächtold u. Gey 1959), sei hier erwähnt, daß Ibogamin, Tabernanthin, Ibogalin und Iboxygain dieses Enzym in vitro nicht hemmten (Theobald 1963). Ein Vergleich der Iboga-Alkaloide mit Harmin ergibt ferner (vgl. Tab. 4 mit Tab. 5), daß die antikataleptische nicht mit der Tremorerzeugenden Wirksamkeit verknüpft ist, denn Harmin verminderte weder die Reserpin- noch die Prochlorperazin- oder Chlorprothixen-Katalepsie.

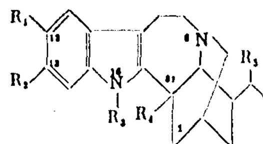
18 der 23 Alkaloide erzeugten in Kombination mit Rigidyl Jactatio capitis und dokumentierten auf diese Weise ihre Ibogain-Ähnlichkeit. Es ist von theoretischem Interesse, daß Jactatio capitis offenbar nicht nur eine besondere Form des Tremors ist, denn beide Phänomene gingen nicht Hand in Hand: DCM-conofolin, Voacristin, Voacanginol und Dregamin erzeugten deutliche Jactatio, aber keinen Tremor.

Die Stimulierung der Laufaktivität durch die Alkaloide Nr. 8—13 muß angesichts der Dosierung (30 mg/kg) als gering angesehen werden. Es kann sich dabei qualitativ nicht um eine Amphetamin-ähnliche Erregung handeln, da diese Alkaloide schwache Katalepsie erzeugten oder die Bulbocapnin-Katalepsie verstärkten (O-Acetyl-conofolin), abgesehen von Conopharyngin nicht Reserpin-antagonistisch wirkten und den Blutdruck nicht steigerten. Die Tatsache, daß ein und dieselbe Substanz die Lauf-Motorik auf einer horizontalen Fläche steigern und an einem senkrechten Stab vermindern kann, zeigt, daß das Verhalten des Tieres in beiden Fällen komplex ist und nicht schlechthin „Motorik“ genannt werden kann. Für Voacangin fanden Blanpin, Quevauviller u. Pontus (1961) sowie Vogel u. Uebel (1961) eine sedative, wir jedoch eine motorisch stimulierende Wirkung. Die Ursache für diesen Unterschied der Ergebnisse könnte in der Versuchstechnik liegen: Vogel u. Uebel (1961) benutzten die Lauftrommel, wir den Laufkasten. Ohnesorge u. Khan (1961) haben in unserem Institut einen genauen Vergleich zwischen diesen beiden Methoden vorgenommen und gefunden, daß sich Sedativa besser in der Lauftrommel und Stimulantien besser im Laufkasten beurteilen lassen. Die Lauftrommel als solche stellt einen erheblichen Anreiz zum Laufen dar, die Ausgangssituation ist also komplexer als im Laufkasten, in dem ein solcher Anreiz fehlt. Ebenso wie das Einsetzen in die Lauftrommel verursacht auch das Ansetzen an einen vertikalen Stab eine Erregung des vertibulären Systems und der Tiefensensibilität. Eine Verminderung der Reaktion auf solche Stimuli äußert sich an der Stange als „Katalepsie“ und müßte in der Lauftrommel zur Abnahme des Laufens führen. Voacangin war nun in der Tat Katalepsie-erzeugend, so daß seine „sedative“ Wirkung in der Lauftrommel auf diese Weise erklärt werden könnte. Vielleicht ist der Zitterkäfig zur Erfassung gesteigerter Motorik besser geeignet als die Lauftrommel, denn Theobald (1963) fand mit dem Zitterkäfig gleichfalls eine stimulierende Wirksamkeit von Voacangin: Bei normalen Ratten erhöhte sich die Motorik nach 50 mg/kg ip. Voacangin in den ersten 30 min um 313%, von der 30.—60. min um 590% und in der 60.—90. min um 190%, nach 10 mg/kg ip. war die Wirkung zwar angedeutet aber nicht statistisch signifikant. Im Gegensatz dazu fanden Blanpin, Quevauviller u. Pontus (1961) mit dem Zitterkäfig bei Mäusen nach 10 mg/kg ip. Voacangin eine Hemmung der Motorik. Die Frage der Voacangin-Wirkung bleibt also unklar, doch zeigt ein Blick auf Tab. 2, daß dieses Alkaloid sich als leichtes Stimulans der Laufaktivität harmonisch in die Gruppe der Alkaloide Nr. 8—13 einfügt.

Ibogain erzeugte in den Versuchen von Schneider u. Rinehart (1957) bei narkotisierten Hunden und Katzen eine Atropin-resistente Blutdrucksenkung, Bradycardie, Verminderung des Schlag- und Minuten-Volumens des Herzens, und an isolierten Herzen gleichfalls Bradycardie. Die Autoren zogen den Schluß, daß Ibogain durch Angriff am Herzen selbst negativ chronotrop und inotrop wirkt. Auch fast alle von uns untersuchten Alkaloide erzeugten Blutdrucksenkung und Bradycardie, nur Vobasin-methojodid führte zu Blutdrucksteigerung und Tachycardie. Nur Ibogalin und Iboxygain waren wesentlich stärker wirksam als Ibogain, ihre Wirkung auf Blutdruck und Herzfrequenz kann nicht auf einer Stimulierung des Vagus oder auf einer cholinergen Eigenwirkung beruhen, da sie auch nach Vagotomie und Atropinisierung noch vorhanden war; denselben Befund erhoben Blanpin, Quevauviller u. Pontus (1961) für Voacangin. Die Bradycardie nach Ergotamin, Dihydroergotamin und Digitalis-Glycosiden wird durch Atropin bekanntlich stark abgeschwächt oder völlig aufgehoben. Die Bradycardie ist in unserem Falle vielleicht die Folge einer Hemmung der normalen Schrittmacher-Aktivität des Sinusknotens durch die Alkaloide. Ein solcher Angriffspunkt würde auch die „Sensibilisierung“ des Herzens für die ungünstigen Wirkungen des Adrenalins auf die Reizbildung erklären: Bei genügend star-

ker Hemmung der Aktivität des Sinusknotens z. B. durch eine Reizung des Vagus (Roberts, Standaert, Yung in Kim u. Riker 1956) — kann sich unter dem Einfluß des Adrenalins die Aktivität des Atrioventricularknotens und ektopischer Zentren im Ventrikel durchsetzen; auf diese Weise kommt es zu abnormer Reizbildung und sogar zum Kammerflimmern. In Übereinstimmung mit dieser Vorstellung wirkt Conopharyngin zugleich wesentlich schwächer Bradycardie-erzeugend und Adrenalin-„sensibilisierend" als Ibogalin und Iboxygain. Die Wirkung unserer Alkaloide erinnert an die von Harman-methosulfat, das ein Indol-Derivat ist, eine Atropin-resistente Bradycardie erzeugt und das Myocard für Adrenalin sensibilisiert (Scriabine u. Hutcheon 1956); ein weiteres Indol-Alkaloid mit einer ähnlichen Wirkung auf das Herz der Katze ist Reserpin (Fleming 1962).

Einige Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und biologischer Aktivität ergeben sich aus Tab. 8.



Tab. 8: Zusammenhänge zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung bei einigen Isochinuclidin-Alkaloiden (Symbole wie in Tab. 3).

	R_1	R_2	R_4	R_5	Lauf-aktivität	Tremor	Reserpin-Antagonismus	Bradycardie
Ibogamin	H	H	H	H	0	++	++	(–)
Ibogalin	OCH_3	OCH_3	H	H	+	+++	+++	———
DCM-conofolin	OCH_3	OCH_3	H	OH	0	++	0	(–)
Conopharyngin	OCH_3	OCH_3	$COOCH_3$	H	+++	0	+	(–)
Coronaridin	H	H	$COOCH_3$	H	+	0	0	0

Wie der Vergleich von Ibogamin mit Ibogalin einerseits oder von Coronaridin mit Conopharyngin andererseits zeigt, führt die Modifizierung des Indol-Anteils durch Einführung von OCH_3-Gruppen als R_1 und R_2 zum Auftreten oder zur Verstärkung der Wirkung auf das Zentralnervensystem und das Herz. Das Ibogalin-Molekül besitzt eine optimale Struktur, da Änderungen jeder Art zur Abnahme der Wirksamkeit führen. Eine Ausnahme bildet die Verstärkung der Wirkung auf die Lauf-Aktivität der Maus durch Einführung der $COOCH_3$-Gruppe als R_4; Tab. 8 unterstreicht übrigens die Unabhängigkeit dieser pharmakologischen Wirkung von den anderen Qualitäten. Die Modifizierung des Ibogain-Moleküls am Indol-Stickstoff (N-Benzyl-ibogain und und N-DMP-ibogain) führt zum Verschwinden wichtiger Ibogain-Wirkungen (Tremor, Reserpin-Antagonismus). Dabei ist interessant, daß zwar die Einführung der Benzyl- aber nicht diejenige der Dimethylaminopropyl-Gruppe an dieser Stelle zur Zunahme der kataleptischen Wirksamkeit führt; die DMP-Gruppe ist bekanntlich Bestandteil zahlreicher Katalepsie-erzeugender Neuroleptica.

Zusammenfassung

Einige pharmakologische Eigenschaften von 12 natürlich vorkommenden und 11 partialsynthetisch abgewandelten Indolalkaloiden aus tropischen Apocynaceen des Subtribus *Tabernaemontaniae* wurden untersucht. Charakteristische pharmakologische Wirkungen dieser Substanzen waren außer der Auslösung einer Katalepsie durch 12 Alkaloide vorwiegend eine Stimulierung des Zentralnervensystems, die nicht Amphetamin-ähnlich war und sich bei 7 Alkaloiden als grober Tremor und bei 5 Alkaloiden als Antagonismus gegen Reserpin äußerte, sowie Bradycardie-erzeugende und Blutdrucksenkende Wirkungen, die — soweit untersucht — resistent gegen Atropin und Vagotomie waren. 19 Substanzen verursachten in der Kombination mit Diäthylaminoäthyl-benzhydryläther-hydrochlorid (Rigidyl®) bei Mäusen Jactatio capitis. Ibogalin war das am stärksten wirksame Alkaloid. Ibogalin, Iboxygain und in viel schwächerem Maße Conopharyngin verstärkten den Einfluß des Adrenalins auf heterotope Automatiezentren des Herzens der Katze. Es ergaben sich einige Hinweise auf Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Aktivität.

Summary

Some Pharmacological Properties of 12 Natural and 11 Partially Synthetic Indole Alkaloids from Tropical Apocyanaceae of Subtribus Tabernaemontaninae

Some pharmacological properties of 12 natural indole alkaloids from tropical Apocynaceae of the subtribus *Tabernaemontaninae*, and of 11 partially synthetic derivatives were investigated. Several compounds stimulated the central nervous system in a way which was not amphetamine-like and manifested itself in 5 alkaloids as antagonism against the reserpine-catalepsy and in 7 alkaloids as coarse tremor. Catalepsy was induced by 12 substances, head-shaking appeared in mice after 19 alkaloids when applied together with diethylaminoethylbenzhydrylether hydrochloride (Rigidyl®). Many compounds caused hypotension and bradycardia in anesthetized cats, and these effects were — so far as investigated — resistant against atropine and vagotomy. Ibogaline was the most active alkaloid. Ibogaline, iboxygaine, and to a much lesser degree conopharyngine enhanced the influence of epinephrine on the heterotopic pacemakers in the cat's myocardium. Structure-action relationships were obvious in some isochinuclidine alkaloids.

Literatur

Bartlett, M. F., Dickel, D. F. and Taylor, W. I., J. Amer. chem. Soc. 80, 126 (1958)
Besendorf, H. u. Pletscher, A., Helv. physiol. pharmacol. Acta 14, 383 (1956)
Biemann, K. and Friedmann-Spiteller, M., Tetrahedron Letters 1961, 68
Blanpin, Q., Quevauviller, A. et Pontus, C., Thérapie 16, 941 (1961)
Brown, B. B., Ann. N.Y. Acad. Sci. 66, 677 (1957)
Burton, R. M., Ann. N.Y. Acad. Sci. 66, 695 (1957)
Delourme-Houdé, J., Ann. pharm. franç. 4, 30 (1946)
Fleming, W. W., Proc. Soc. exp. Biol. Med. 111, 484 (1962)
Gaddum, J. H., J. Pharm. Pharmacol. 5, 345 (1953)
Gorman, M., Neuss, N., Cone, N. J. and Deyrup, J. A., J. Amer. chem. Soc. 82, 1142 (1960)
Goutarel, R., Percheron, F. et Janot, M.-M., C. r. Acad. Sci. (Paris) 246, 279 (1958)
Hahn, F., Pharmacol. Rev. 12, 446 (1960)
Janot, M.-M. et Goutarel, R., C. r. Acad. Sci. (Paris) 240, 1800 (1955)
La Barre, J. et Gillo, L., Bull. Acad. Méd. Belgique 20, 194 (1955)
Le Hir, A., Goutarel, R. et Janot, M.-M., C. r. Acad. Sci. (Paris) 245, 1141 (1957)
Litchfield, J. T. and Wilcoxon, F., J. Pharmacol. exp. Ther. 96, 299 (1949)
Malorny, G., Arzneim.-Forsch. 5, 252 (1955)
Neuss, N., J. org. Chem. 24, 2047 (1959)
Neuss, N. and Cone, N. J., Experientia (Basel) 15, 414 (1959)
Ohnesorge, F. K. u. Khan, A. L., Arzneim.-Forsch. 11, 793 (1961)
Percheron, F., Ann. Chim. [13] 4, 303 (1959)
Pletscher, A., Besendorf, H., Bächtold, H. P. u. Gey, K. F., Helv. physiol. pharmacol. Acta 17, 202 (1959)
Renner, U., Experientia (Basel) 13, 468 (1957)
Renner, U., Experientia (Basel) 15, 185 (1959)
Renner, U. u. Prins, D. A., Experientia (Basel) 15, 456 (1959)
Renner, U. u. Prins, D. A., Experientia (Basel) 17, 106 (1961)
Renner, U. u. Prins, D. A., Experientia (Basel) 17, 209 (1961)
Renner, U. u. Prins, D. A., Private Mitteilung (1963)
Renner, U., Prins, D. A. u. Stoll, W. G., Helv. Chim. Acta 42, 1572 (1959)
Renner, U., Prins, D. A., Burlingame, A. L. u. Biemann, K., Helv. Chim. Acta 46, 2186 (1963)
Roberts, J., Roy, B. B., Reilly, J., Garb, S., Riker, W. F. and Hashimoto, K., J. Pharmacol. exp. Ther. 114, 279 (1955)
Roberts, J., Standaert, F., Yung in Kim and Riker, W. F., J. Pharmacol. exp. Ther. 117, 374 (1956)
Rothlin, E., Ann. N.Y. Acad. Sci. 66, 668 (1957)
Salmoiraghi, G. C. and Page, J. H., J. Pharmacol. exp. Ther. 120, 20 (1957)
Schlosser, L., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 233, 506 (1958)
Schneider, J. A. and Mc Arthur, M., Experientia (Basel) 12, 323 (1956)
Schneider, J. A. and Rinehart, R. K., Arch. int. Pharmacodyn. 110, 92 (1957)
Schneider, J. A. and Sigg, E. B., Ann. N.Y. Acad. Sci. 66, 765 (1957)
Scriabine, A. and Hutcheon, D. E., J. Pharmacol. exp. Ther. 118, 239 (1956)
Sigg, E. B., Persönliche Mitteilung (1963)
Stauffacher, D. u. Seebeck, E., Helv. Chim. Acta 41, 169 (1958)

Theobald, W., Persönliche Mitteilung (1963)
Vogel, G. u. Uebel, H., Arzneim.-Forsch. 11, 787 (1961)
Walls, F., Collera, O. and Sandoval, A., Tetrahedron Letters 1958, 173
Weber, E., „Grundriß der biologischen Statistik", 2. Aufl. Jena 1956
Weisbach, J. A., Raffauf, R. F., Ribeiro, O., Makko, E. u. Douglas, B., J. Pharm. Sci. 52, 350 (1963)
Westerman, G., Dissertation Kiel (1950)
Woolley, D. W., Proc. Nat. Acad. Sci. (Wash.) 41, 338 (1955)
Zetler, G., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 238, 147 (1960)
Zetler, G., Arzneim.-Forsch. 13, 103 (1963)
Zetler, G., Mahler, K. u. Daniel, F., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 237, 247 (1959)
Zetler, G. u. Moog, E., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 232, 442 (1958)
Zetler, G., Müller, W. u. Warm, I., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 237, 247 (1959)
Zetler, G. u. Unna, K. R., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. 236, 122 (1959)

Anschr. d. Verf.: Prof. Dr. G. Zetler, Pharmakologisches Institut der Universität, 23 Kiel, Hospitalstr. 20

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Bonn (Direktor: Professor Dr. R. Domenjoz) und dem Hauptlaboratorium der Deutschen Solvay-Werke, Rheinberg/Rhl.

Zur Frage der Toxizität und Speicherung löslicher Zirkoniumverbindungen bei kurz- und langdauernder Verfütterung an Warmblüter

Von O. R. Klimmer und W. Doll

Die Verbindungen des Zirkoniums (Zr) gelten seit den Untersuchungen von Richet, Gardner u. Goodbody [26], Kaestle [17], Marui [21], Lendle [20], Cochran, Doull, Mazur u. Du Bois [7], McClinton u. Schubert [23] u. Hamilton [14, 15] je nach ihrer Wasserlöslichkeit und Resorbierbarkeit bei Verfütterung als wenig toxisch bis praktisch untoxisch für den Warmblüter.

In pharmakologischen Versuchen besitzen einfache und komplexe wasserlösliche Zr-Verbindungen, z. B. Zirkoniumoxychlorid oder Natrium-Zirkoniumtartrat je nach Konzentration der Lösungen eine zunächst erregende, dann lähmende Metallwirkung auf die glatte Muskulatur der Gefäße, des Dünndarms und des Uterus sowie auf den Herzmuskel des Kalt- und Warmblüters. Bei iv. Injektion zeigen diese Verbindungen eine gefäßverengernde Wirkung mit Herabsetzung der Durchblutung der peripheren Gefäße und der Coronarien, die zu Änderungen der Herzleistung, Rhythmusstörungen und EKG-Veränderungen führt. Die Wirkung auf den Kreislauf besteht je nach Dosis in einer Veränderung der Pulsfrequenz und -amplitude, ferner in einer Erhöhung und später in einer Verringerung des Blutdrucks sowie in Veränderungen der Atmung. Diese Wirkungen können schließlich zu irreversiblem Kollaps und zur Atemlähmung führen, die sich durch Atropin oder Adrenalin nicht aufheben lassen (Marui [21], Lendle [20], van Niekerk [25] und Blumenthal u. Leonard [3]).

In vitro führten Konzentrationen von 1,83—9,1 × 10^{-4} molar von $Zr(NO_3)_4$ zu einer leichten Hemmung der Invertase- und Saccherase- und Blutphosphatase-Aktivität (Gould [13]). Nach Cochran u. Mitarb. [7] zeigten Zirkonylchlorid und Zirkoniumsulfat in Konzentrationen 1×10^{-3} bis 1×10^{-8} molar keine Wirkung auf die Dehydrogenase-Aktivität, jedoch führte $1{,}05 \times 10^{-3}$ molar Zirkonylchlorid zu einer 50%igen Hemmung der Adenosintriphosphatase (ATP)-Aktivität in der Leber der Maus. Nach Schwartz u. Zagaria [31] besaßen Zirkoniumverbindungen keine Wirkung auf die Porphyrin-Ausscheidung der Versuchstiere.

Man hat die wasserunlöslichen Zr-Verbindungen Zr-dioxyd und Zr-carbonat als Röntgenkontrastmittel vorgeschlagen (Crandall [9], Boehm [4], Hunter u. Mitarb. [16], Kaestle [17]), da sie im Magen-Darm-Kanal praktisch nicht resorbiert werden. Derartige Zr-Verbindungen sind von Cronk u. Mitarb. [10] sowie Strauss u. Mitarb. [36] auch als Mittel zur Behandlung gewisser Dermatitisformen in Erwägung gezogen worden. Matar [22] u. Wainer [37] haben Zr-Verbindungen als Bestandteil desodorierender Hautstifte und Weiss [39] als Bestandteil eines Gesichtspuders in die Kosmetik eingeführt. Zr-Legierungen spielen als chirurgisch verwendete Metalle (Platten, Nägel, Klemmen usw.) in der Chirurgie und Orthopädie eine Rolle (Bates u. Mitarb. [2]).

Die parenterale Verabreichung wasserlöslicher Zr-Salze, z. B. Zirkoniumcitrat, wurde erstmals von Schubert [30], Rosenthal [27] und White [40] und dann von Kawin, Copp u. Hamilton [19] sowie von Katz, Weeks u. Oakley [18] zur Behandlung der Plutonium-Vergiftung und zur Dekorporierung strahlender Elemente aus dem Knochen vorgeschlagen und untersucht.

Auch die wasserlöslichen Zr-Verbindungen werden im Darmtrakt nur in sehr geringem Maße resorbiert: Hamilton [14, 15], Catsch [6] sowie Rosenthal u. Schubert [27] fanden in ihren Versuchen mit wasserlöslichen Zr-Verbindungen eine nur unwesentliche Resorption, die nach Versuchen von Hamilton [14, 15] weniger als 0,01%, nach Catsch [6] weniger als 0,1% der oral zugeführten Menge Zr beträgt. Nach Schiessle, Philipp, Jung-Langhorst u. Schmidtke [29] „erfolgt nach den Ergebnissen bisheriger Untersuchungen über die Inkorporierung von ^{95}Zr so gut wie keine Resorption im Magen-Darm-Kanal. Die Aufnahme in den Organismus kann also, wenn man von einer Hautresorption absieht, praktisch nur über die Lunge vor sich gehen". Diese äußerst geringe Resorption im Darmtrakt ist der Grund für die geringe akute und subakute orale Toxizität der löslichen Zr-Verbindungen am Warmblüter: Nach den Untersuchungen von Richet, Gardner u. Goodbody [26] wurden tägliche orale Gaben von 100 mg Zr/kg über 146 Tage vom Hund ohne toxische Wirkungen vertragen. Cochran u. Mitarb. [7] fanden bei 5 löslichen Zr-Verbindungen akute orale LD_{50}-Werte von 1 bis 2,3 gZr/kg Ratte und sind der Meinung, daß „große orale Dosen von Zr-Verbindungen daher ohne schädliche Wirkungen genommen werden können". Die von Cochran u. Mitarb. [7] sowie von McClinton u. Schubert [23] an Ratten ermittelten oralen und intraperitonealen LD_{50}-Werte wurden in Tab. 1 zusammengestellt.

Tab. 1

Stoffe	LD_{50} in mg/kg Ratte		Literatur
	oral	ip.	
Zr-Chlorid (50%)	3500	400	Cochran et al.
Zr-Acetat (50%)	4100	300	Cochran et al.
Zr-Natr.citrat (2,4% Zr)	—	1710 (als Zr)	McClinton u. Schubert
Zr-Natr.gluconat (1,05% Zr)	—	247 (als Zr)	McClinton u. Schubert
Zr-Sulfat (25%)	3500	175	Cochran et al.
Zr-Nitrat (50%)	2500	1250	Cochran et al.
Natr. Zirkonsulfat (25%)	10 000	4100	Cochran et al.

White u. Schubert [40], Schubert [30], Cohn [8], Mealey [24], Hamilton [15], Catsch [6] haben in ihren Versuchen die Dekorporierung von radioaktivem ^{91}Yttrium und ^{239}Plutonium aus dem Knochen mittels iv. Injektionen von wasserlöslichem Zirkoniumcitrat untersucht und dabei u. a. festgestellt, daß das körperfremde Zr bei parenteraler Gabe im physiologischen pH-Bereich des Körpers nicht ionogen, sondern als unlösliches Zr-Hydroxyd vorliegt, sich je nach Durchblutungsgröße der Organe auf diese verteilt, in den Kapillaren der Organe sich an Phasengrenzflächen locker anlagert, also keine echten Organdepots bildet, so daß es verschieden schnell wieder aus